



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(19) SU (11) 1499883 A1

(51)5 C 07 D 239/26, A 61 K 31/505

Application Number: 10/631,029  
Filing Date: 07/29/2003  
First Named Inventor: Rajinder Singh  
Attorney Docket Number: 064311-1602  
Identifier: F5

БИБЛИОТЕКА

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

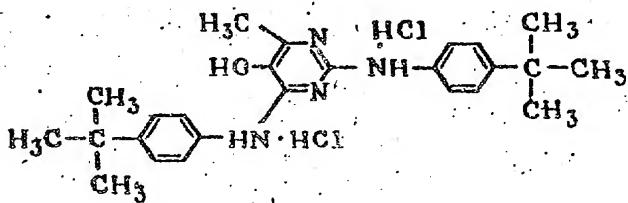
- (21) 4332538/04
- (22) 24.11.87
- (46) 23.10.91. Бюл. № 39
- (71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР
- (72) М.М. Оленин, И.В. Чернякова, С.Б. Гашев, О.В. Екимова, В.Н. Жуков и Л.Д. Смирнов
- (53) 547.853.7(088.8)
- (56) Сюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов. – Хим.-фарм. журнал, 1986, № 1, с.33–39.

Авторское свидетельство СССР № 1370960, кл. С 07 D 239/24, 27.01.86.  
(54) ДИХЛОРГИДРАТ 2,4-БИС-(*n*-ТРЕТ-БУТИЛАНИЛИНО)-5-ОКСИ-6-МЕТИЛПИРИМИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

2

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к дихлоргидрату 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина, который обладает анальгетической и противовоспалительной активностью. Цель – выявление новых, более эффективных соединений указанного класса. Целевое соединение получают из *n*-трет-бутиланилина и 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиримидина в кипящем ксилоле в присутствии карбоната натрия. Выход 76,9%, т.пл. 250–252°C, брутто фор-ла C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. По анальгетическому эффекту полученное соединение приближается к морфину, по противовоспалительной активности превосходит эталонные препараты сравнения амидопирин, ибупрофен и индометацин и может найти применение в медицине в качестве высокоАктивного анальгетика смешанного типа действия. 6 табл.

Изобретение относится к новому химическому соединению – дихлоргидрату 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина формулы



которое может найти применение в медицине.

Цель изобретения – поиск в ряду амино-пиримидинов нового соединения, обладающего более высокой анальгетической активностью.

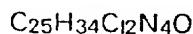
Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами..

Пример 1. Синтез дихлоргидрата 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина.

(19) SU (11) 1499883 A1

К 4,5 ммоль 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиримидина в 50 мл м-ксилола, содержащего 4 г карбоната натрия, при кипении реакционной смеси добавляют 13,5 ммоль п-трет-бутиланилина в течение 30 мин. Затем кипятят еще 3,5 ч охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают гексаном (3x50 мл). Фильтрат и промывную жидкость упаривают, остаток подвергают перегонке с водяным паром. Полученную суспензию фильтруют, осадок сушат, перекристаллизовывают из смеси бензола и гексана. Выход 76,9%, т.пл. 250–252°C.

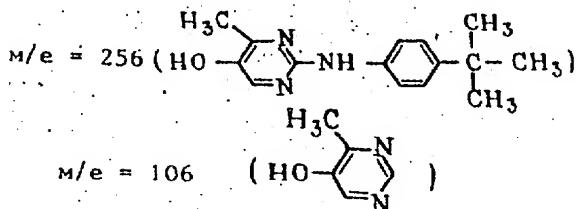
Вычислено, %: С 62,89; Н 7,12; Cl 14,88; N 11,74.



Найдено, %: С 62,61; Н 7,01; Cl 14,52; N 11,52.

Спектр ПМР (в диметилформамиде-Д<sub>6</sub>, на приборе Varian T-60 с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан), δ-шкала, м.д.: 1,28 с и 1,32 с (18 Н, трет-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 2,40 с (3Н, -CH<sub>3</sub>), 8,16 м (8Н, ароматические).

Масс-спектр (на приборе Varian MAT-112, температура ионизированного источника 220°C, напряженность поля 70 эВ):



**Пример 2.** Фармакологическая активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина.

Анальгетическая активность исследована с помощью трех методов:

1) на мышах с использованием тестов термического раздражения "tail flick" и "hot plate";

2) на мышах при химическом способе создания болевого раздражения в teste

"корчи" (введение внутрибрюшинно 3%-ного раствора уксусной кислоты);

3) на крысах с использованием теста механического болевого раздражения "Randall Selltto".

Противовоспалительная активность предлагаемого соединения исследована на крысах на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в подушечку задней лапы 0,1 мл 2,5%-ного раствора формалина.

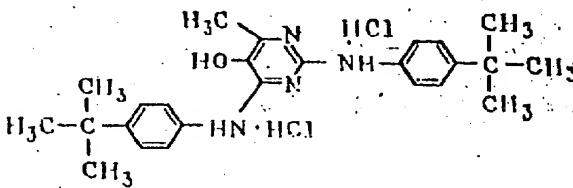
Острая токсичность и потенцирование эффекта тиопентала натрия определены на мышах по стандартным методикам.

Результаты исследований в сравнении с известными препаратами приведены в табл.1-6.

Как видно из представленных результатов, предлагаемое соединение обладает очень высоким анальгетическим действием, приближающимся к действию морфина и превосходящим действие амидопирина, ибuproфена и индометацина. Противовоспалительная активность предлагаемого соединения находится на уровне действия ибuproфена и структурного аналога – 2-хлор-4-(1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5-ил-4-амино-6-метилпиримидина, но последний является слабым анальгетиком и уступает в этом отношении предлагаемому соединению приблизительно в 10 раз.

#### Формула изобретения

Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина формулы



обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью.

Таблица 1

Анальгетическое действие дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина в сравнении с действием морфина

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект от контроля	
		tall flick	hot plate
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина	14,8	259+++	158+++
	5,0	241+++	131+++
	0,5	169+++	125+
	0,05	137+++	122+
Морфин	3,0	207+++	184+++
Контроль		100	100

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 2

Влияние налоксона ("Н") на анальгетическое действие дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина и морфина

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект от контроля	
		tall flick	hot plate
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина	5,0	259+++	158+++
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина с "Н"	5,0	189+++	121+
Морфин	1,0	-	-
Морфин с "Н"	3,0	207+++	184+++
Контроль		100	100

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Противовоспалительная активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина, ибупрофена, индометацина, амидопирина

Соединение	Доза, мг/кг	Уменьшение отека, % от контроля	
		10	15
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина	15,0	44,4+++	
Ибупроfen	5,0	37,9+	
Индометацин	80,0	35,4++	
Амидопирин	4,7	10,8++	
Контроль	29,0	10,0++	
	-	0	

Примечание. 1. Опыты проведены на белых крысах, на пике формалинового отека.

2. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 4

Сравнение анальгетических эффектов дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина и амидопирина, ибупрофена, индометацина по тестам "корчи" и "Randall Selitto"

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект, % от контроля	
		корчи <sup>1</sup>	Randall <sup>2</sup> Selitto
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимицина	10,0	17,5+++	-
	5,0	59,5++	256,7++
Амидопирин	29,0	86,7++	218,9++
	50,0	16,2	-
Ибупроfen	50,0	63,8+	-
	10,0	79,1++	118,2+
Индометацин	5,0	88,9+++	202,6++
	10,0	38,8+++	-
Контроль		100	100

Примечание. <sup>1</sup> Опыты проведены на белых мышах.

<sup>2</sup> Опыты проведены на белых крысах. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 5

Острая токсичность и потенцирование действия тиопентала натрия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина, морфина и амидопирина

Соединение	Острая токсичность $LD_{50}$ , мг/кг	Потенцирование действия тиопентала натрия, $ED_{50}$ , мг/кг
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина	148,0±2,6	65,8±1,4
Морфин	345,0±6,5	3,2±0,2
Амидопирин	290,0±3,8	32,6±0,8

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

Широта терапевтического действия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина, амидопирина, ибупрофена, индометацина

Соединение	Острая токсичность $LD_{50}$ , мг/кг	Анальгетическая активность $ED_{50}$ , мг/кг	Терапевтический индекс $LD_{50}/ED_{50}$
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина			
Амидопирин	148,0±2,6	5,8±0,3	25,1
Ибупрофен	290,0±3,8	37,2±1,5	7,8
Индометацин	800,0±4,3	96,5±2,2	8,3
	47,0±5,5	7,8±0,2	6,0

Примечание. 1. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

2.  $ED_{50}$  определена с помощью теста "корчи".

Редактор Е.Хорина

Составитель В.Волкова

Техред М.Моргентал

Корректор В.Гирняк

Заказ 4595

Тираж

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035. Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101